



Rekomendacja nr 163/2014

z dnia 30 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wobec braku dowodów naukowych dotyczących stosowania nelarabiny w leczeniu innych i nieokreślonych chłoniaków z komórek T (ICD-10: C84.5), finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia. Niejednorodność kliniczna i biologiczna chłoniaków nie pozwala na założenie, iż skuteczność terapii będzie taka sama jak ta udokumentowana w badaniach dla wskazań rejestracyjnych nelarabiny.

Podawanie nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu.

Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD10: C84.5, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Powyższe wskazanie zgodnie z najnowszą klasyfikacją ICD-10 oznacza „Inne i nieokreślone chłoniaki T”, przy czym oryginalna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 roku rozróżnia pod tym kodem „Inne nowotwory z dojrzałych komórek T i NK”.



Problem zdrowotny

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoxyczności.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK zwykle występują u dorosłych, a większość rozpoznań jest częściej diagnozowana u mężczyzn niż u kobiet. W porównaniu z chłoniakami agresywnymi B-komórkowymi, nowotwory z dojrzałych komórek T i NK mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, większy stopień zaawansowania w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne, w tym eozynofilię, zespoły hemofagocytowe i autoimmunizacyjne. Chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, często prezentują objawy ogólnej choroby, większość ma więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze według IPI, a także wykazuje oporność na leczenie pierwszej i kolejnych linii. Wyłączając anaplastycznego chłoniaka ALCL ALK+ i indolentne postacie MF, w których uzyskuje się dobre wyniki, wskaźnik 5 letniego przeżycia dla innych węzłowych i pozawęzłowych chłoniaków z komórek T wynosi około 30 %.

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5-2,0 przypadków na 100 000 rocznie.

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii. Leczenie chłoniaków agresywnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania całkowitej odpowiedzi i wyleczenia. Standardowa chemioterapia w oparciu o schemat CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon) lub cykle pochodne jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem według klasyfikacji rokowniczej IPI (ang. *International Prognostic Index*). W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nelarabina jest chemioterapeutyką stosowaną w terapii nowotworów. Stanowi prolek dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

Zarejestrowanym wskazaniem dla nelarabiny (produkt leczniczy Atriance) jest leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym

T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Zatem stosowanie nelarabiny w leczeniu chorych na inne i nieokreślone chłoniaki T, klasyfikowane do kodu C84.5 wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Atriance i jest zastosowaniem *off-label*.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego wskazania, identyfikowanego kodem C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T. Zalecenia dla szerszej grupy chłoniaków z komórek T obejmują polichemioterapię lub chemoimmunoterapię, HSCT, udział w badaniach klinicznych. Terapię należy dobierać indywidualnie do każdego pacjenta.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem C84.5 wskazują, iż najczęściej w 2013 r. stosowano: cyklofosfamid, ondansetron, doksorubicynę. Sposób przedstawienia danych nie pozwala jednak stwierdzić, czy leki były podawane w mono- czy politerapii, a także w której linii leczenia.

Nie uzyskano żadnego stanowiska eksperckiego w trakcie prac nad tematem; nie ustalono zatem aktualnej praktyki klinicznej dla ocenianego wskazania w Polsce.

W związku z powyższym nie można stwierdzić, jakie alternatywne terapie są najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań dla określonej wnioskami populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby według klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84.5. Agencja ponowiła wyszukiwanie, przy czym rozszerzono zakres wyszukiwania do populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby według klasyfikacji ICD-10, o kodzie C84 (Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 badań, gdzie populacja lub subpopulacja pacjentów dotyczyła szerszego wskazania. Każde z badań dotyczy innego kodu ICD-10, niż wnioskowany C84.5.

W związku z brakiem dowodów naukowych dotyczących leczenia innych i nieokreślonych chłoniaków z komórek T (ICD-10: C84.5) za pomocą nelarabiny, Agencja nie była w stanie odnieść się do skuteczności klinicznej tej substancji stosowanej w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Dane na temat profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z ChPL, pokazują że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących nelarabinę to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Prescrire wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać neuropatię obwodową. W przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

Odnalezione dane dotyczące bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz serwisów internetowych organizacji związanych z ochroną zdrowia dotyczą bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, a więc nie wnioskowanego wskazania.

Wobec powyższego Agencja nie była w stanie odnieść się do bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w ocenianym wskazaniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie nelarabiny z jakąkolwiek inną opcją medyczną (nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dot. efektywności klinicznej nelarabiny we wskazaniu C84.5) odstąpiono od wykonania analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, odstąpiono od wykonania analizy.

W Polsce, nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2012 nie wydano żadnej zgody na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, w 2013 zaś wydano 2 zgody na 2 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w wyżej wymienionej populacji wyniósł w 2013 r. 106,3 tys. PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z dojrzałych komórek T, w tym chłoniaków nieokreślonych, wydanych przez: European Society for Medical Oncology (ESMO 2013), British Committee for Standards in Haematology (BSCH 2013), East Midlands Cancer Network Guidelines (EMCN 2013), Belgian Hematological Society (BHS 2013), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), American Cancer Society (ACS 2013), National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014). W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących chłoniaków z dojrzałych komórek T nie wymienia się nelarabiny jako opcji terapeutycznej.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych, dotyczące jedynie wskazań rejestracyjnych nelarabiny, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL). Nie odnaleziono dokumentów dla ocenianego wskazania.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5.05.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 200/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 200/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-16/2014. Nelarabina we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.